

M-100型血液滤过器对多器官功能障碍综合症中炎症介质的清除作用

张蕾,梁新华,莫颖,布合力其·麦麦提,张翠萍,毕雪莹
新疆医科大学第五附属医院肾病科,新疆 乌鲁木齐 830011

【摘要】目的:探讨使用M-100型血液滤过器的连续性静脉-静脉血液透析滤过(CVVHDF)对多器官功能障碍综合征(MODS)患者血清炎症介质的清除作用及是否能改善患者的临床症状及预后。**方法:**选取新疆医科大学第五附属医院2013年9月到2015年12月符合MODS或全身炎症反应综合征或脓毒症诊断标准的患者40例,分成治疗组22例和对照组18例。对照组患者行常规内科治疗,治疗组患者行常规内科治疗联合CVVHDF连续治疗3 d以上。分析治疗的前3 d两组患者血清中炎症介质浓度变化,用酶联免疫吸附试验方法测定血清肿瘤坏死因子(TNF)- α 、白介素(IL)-6、IL-10水平;密切观察并记录患者生命体征、BUN及Cr;同时观察患者总住院天数及生存率。**结果:**治疗组存活16例,生存率为72.73%;对照组存活7例,生存率为38.89%,治疗组生存率高于对照组($P<0.05$)。治疗组总住院时间为(14.60 \pm 4.12) d,对照组总住院时间为(18.20 \pm 4.51) d,治疗组总住院时间较对照组短($P<0.05$)。治疗组治疗后TNF- α 、IL-6、IL-10血清浓度较对照组明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组治疗后APACHE II评分、BUN、Cr浓度、平均动脉压、心律、氧饱和度较对照组治疗后的改善更明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**CVVHDF有清除MODS患者体内炎症介质的作用,可能有改善患者的临床症状及预后的作用。

【关键词】连续性静脉-静脉血液透析滤过器;多器官功能障碍综合征;全身炎症反应综合征;炎症介质

【中图分类号】R318;R692.5

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2017)11-1160-07

M-100 continuous hemodialysis filtration medium for removing inflammatory mediators in patients with multiple organ dysfunction syndrome

ZHANG Lei, LIANG Xinhua, MO Ying, MAIMAITI Buheliqi, ZHANG Cuiping, BI Xueying

Department of Nephropathy, the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumchi 830011, China

Abstract: Objective To explore the effect of continuous veno-venous hemofiltration (CVVHDF) using M-100 continuous hemodialysis filtration medium for clearance of inflammatory mediators in patients with multiple organ dysfunction syndrome (MODS) and for improving the clinical symptoms and prognosis of the patients. **Methods** Between September, 2014 and December, 2015, 40 patients who met the diagnostic criteria of MODS, systemic inflammatory response syndrome (SIRS) or sepsis were admitted in the Fifth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University. The patients were divided into treatment group ($n=22$) and control group ($n=18$) to receive routine medical treatment combined with CVVHDF and routine medical treatment alone for more than 3 days, respectively. In the first 3 days of treatment, the changes in serum concentrations of inflammation mediators were analyzed, and the levels of tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin-6 (IL-6) and IL-10 were determined with ELISA; the vital signs, BUN and Cr levels of the patients were also recorded. The total hospital stay and survival rate of patients were analyzed. **Results** Sixteen (72.73%) patients in the treatment group survived as compared with only 7 (38.89%) in the control group ($P<0.05$). The total hospital stay was significantly shorter in the treatment group than in the control group [(14.60 \pm 4.12) d vs (18.20 \pm 4.51) d, $P<0.05$]. After the treatment, the patients in the treatment group showed significantly lower TNF- α , IL-6, and IL-10 levels ($P<0.05$) and presented with more obvious improvements in APACHE II score, BUN, Cr level, mean arterial pressure, heart rate, and oxygen saturation ($P<0.05$) than those in the control group. **Conclusion** CVVHDF can effectively remove inflammatory mediators in patients with MODS and improve the clinical symptoms and prognosis of the patients.

【收稿日期】2017-06-15

【基金项目】新疆维吾尔自治区自然科学基金(2015211C179)

【作者简介】张蕾,主任医师,研究方向:肾脏疾病及血液净化,E-mail:18999858631@163.com

Keywords: continuous veno-venous hemodifiltration; multiple organ dysfunction syndrome; systemic inflammatory response syndrome; inflammation mediator

前言

多器官功能障碍综合征(Multiple Organ Dysfunction Syndrome, MODS)指机体在严重感染、创伤或大手术等急性疾病过程中,短时间内同时或相继出现两个或两个以上系统、器官功能障碍,不能维持机体内环境稳定。MODS死亡率高,是急危重症病人死亡的主要原因之一。研究指出两个器官功能衰竭的MODS患者的死亡率为50%~60%,而达到或超过4个器官功能衰竭的MODS患者死亡率近100%^[1]。现阶段MODS需要寻找有效的治疗手段,国内外对于MODS的研究也不少。然而MODS发病机制直至目前仍未明确,现学者提倡的假说主要有炎症失控假说、缺血-再灌注假说、胃肠道假说、二次打击或双相预激假说等。这些假说从不同的角度解释了MODS发病的机理,同时相互之间也存在重叠及联系^[2]。其中,炎症失控假说较为确切、合理地解释了MODS的发病机理,并成为了MODS研究的热门。

M-100型血液滤过器[金宝肾护理产品(上海)有限公司,国食药监械(进)字2011第3451087号]的膜材AN69膜是合成膜,其疏水性和表面电荷能吸附炎症介质。国外研究报道使用M-100系列血液滤过器治疗脓毒症病人2 h后,患者血液中的毒素浓度明显降低。连续性静脉-静脉血液透析滤过(Continuous Veno-Venous Hemodifiltration, CVVHDF)是在血液透析的基础上,采用配套的高通透性的滤过膜,通过滤过、弥散和吸附等物理原理达到清除血液中小分子毒素的一种血液净化方法,理论上可非特异性主动清除炎症介质,保持或恢复全身炎症反应综合征(Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS)与CARS之间的平衡,即根据MODS的发病机制来阻断MODS患者的病情发展、恶化。本研究探索CVVHDF治疗MODS的疗效产生机理,为临床上防治MODS探索新的方法和治疗时机。

1 研究内容与方法

1.1 研究对象

2013年9月到2015年12月,新疆医科大学第五附属医院收治的符合MODS或SIRS或脓毒症诊断标准的患者。

1.1.1 入选标准(符合以下标准中的任意一种即可被

纳入)(1)符合MODS的诊断标准(1995年全国危重急救医学学术会制定的MODS病情分期诊断及严重程度评分标准)。(2)符合SIRS的诊断标准,无论何种致病因素作用在机体引起的全身炎症反应,具备以下两项及以上的生命体征即可诊断为SIRS:体温 $>38\text{ }^{\circ}\text{C}$ 或 $<36\text{ }^{\circ}\text{C}$;心率 $>90\text{次/min}$;动脉二氧化碳分压 $<32\text{ mmHg}$ 或呼吸频率 $>20\text{次/min}$;未成熟粒细胞 $>0.10\times 10^9/\text{L}$ 或外周血白细胞计数 $>12.0\times 10^9/\text{L}$ 或 $<4.0\times 10^9/\text{L}$ 。(3)符合脓毒症的诊断标准,脓毒症指机体由于感染刺激引起的全身炎症反应,诊断脓毒症首先必需证实机体有可疑的感染灶细菌存在,其他与SIRS的诊断标准相同。

1.1.2 排除标准(符合以下情况中的一项即被排除)

(1)在治疗的过程中因自身原因中间退出者;(2)患有其他疾病不能进行连续性血液净化或治疗过程中出现相关严重并发症者;(3)患有其他严重疾病,可影响研究结果者,如艾滋病、免疫风湿病、严重的自身免疫性疾病;(4)对体外循环、抗凝剂、血液净化耗材过敏者;(5)一年内曾接受过器官移植及恶性消耗性疾病;(6)同时参加其他药物的临床试验者。

1.2 研究方法

纳入的MODS患者分为2组。对照组采用常规药物治疗的患者;治疗组采用常规药物治疗联合CVVHDF治疗,连续治疗3 d,根据病情调整治疗频率和剂量。两组患者治疗前均告知患者家属并征得患者家属同意并签署知情同意书。分析治疗的前3 d两组患者血清中炎症介质浓度变化,用酶联免疫吸附试验方法测定血清肿瘤坏死因子(Tumor Necrosis Factor, TNF)- α 、白介素(Interleukin, IL)-6、IL-10水平。每6 h密切观察并记录患者生命体征、 SaO_2 ,每6 h留取血标本查肾功能,根据检测结果调整机器参数及置换液配方。

CVVHDF治疗选用Gambro公司(瑞典)Prismaflex床旁血液透析机及M-100型血液滤过器进行治疗。血流速度:180~220 mL/min;置换液量:35~45 mL/kg \cdot h,前稀释法输入,使用低分子肝素抗凝或无肝素治疗。

观察周期以开始干预为起始时间,观察终点为28 d或治疗终点(存活、死亡)。疗效评定包括:(1)分析患者血清中炎症介质浓度变化(分别测定治疗前、后炎症介质浓度);(2)患者临床症状改善及预后情况(包括氧合指数、心率、血压、尿素氮、血肌酐、

APACHE II评分、生存率等)。

1.3 试验方法

对炎症介质进行检测,治疗前、后12 h采血15 mL,即刻放入含依地酸二钙钠试管中混匀抗凝、1 200 r/min离心10 min,置-30 ℃冰箱备用;采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测。

对肾功能及血氧饱和度进行检测,治疗的前3 d每6 h采静脉血5 mL,即刻放入含依地酸二钙钠试管中混匀抗凝、1 200 r/min离心10 min,置-30 ℃冰箱备用,用于检测肾功能。抽取动脉血化验CRRT开始前3 d每6 h的血氧饱和度。

CVVHDF治疗的前3 d每6 h动态观察心率、血压、APACHE II评分。

1.4 统计学分析

计量资料以均数±标准差的形式描述,计数资料采用百分比的形式描述。计量资料采用*t*检验,用Kaplan-meier法计算生存率,Log-rank进行差异性检验。应用SPSS 20.0统计软件对数据进行统计学分析,以*P*<0.05表示有统计学意义。

2 结果

本研究共纳入40例MODS患者,分成治疗组和对照组。治疗组22例,男12例,女10例,平均年龄(39.33±13.92)岁;对照组18例,男8例,女10例,平均年龄(42.67±12.94)岁。原发病:肺感染4例、重症胰腺炎4例、中毒5例、肺癌3例、慢性肾小球肾炎3例、外伤4例、急性心肌梗死3例、感染性休克4例,心源性休克、消化道感染、脑梗塞、脑出血、胆系感染、泌尿系结石、原发血小板减少性紫癜、术后、脓毒症、肝硬化各1例。

2.1 两组患者的临床转归及预后情况

治疗组存活16例,生存率为72.73%;对照组存活

7例,生存率为38.89%。2组生存率比较,差异有统计学意义(*P*<0.05)。治疗组总住院时间为(14.60±4.12) d,对照组总住院时间为(18.20±4.51) d,差异有统计学意义(*P*<0.05)。详细数据见表1。

表1 两组临床转归及预后
Tab.1 Clinical outcomes and prognosis in the two groups

Group	<i>n</i>	Total hospital stay/d	Survival rate/%
Treatment	22	14.60±4.12	72.73(16/22)
Control	18	18.20±4.51	38.89(7/18)
<i>t/χ² value</i>	-	2.280	6.396
<i>P value</i>	-	0.030	0.011

2.2 两组治疗前后炎症介质浓度的变化情况

治疗组应用CVVHDF和M-100型血液滤过器治疗后,TNF-α由治疗前的(507.11±4.50) pg/mL下降到治疗后的(140.05±36.95) pg/mL、IL-6由治疗前的(99.31±6.27) pg/mL下降到治疗后的(65.11±3.30) pg/mL、IL-10由治疗前的(109.34±3.64) pg/mL下降到治疗后的(40.04±3.56) pg/mL。对照组应用常规方法治疗后,TNF-α由治疗前的(491.39±29.24) pg/mL下降到治疗后的(398.17±18.99) pg/mL、IL-6由治疗前的(103.21±4.37) pg/mL下降到治疗后的(99.01±6.27) pg/mL、IL-10由治疗前的(103.75±4.37) pg/mL下降到治疗后的(90.60±5.46) pg/mL。治疗后浓度较治疗前浓度明显降低,差异有统计学意义(*P*<0.05);治疗组应用CVVHDF和M-100型血液滤过器治疗炎症介质降低的幅度明显大于对照组应用常规方法治疗炎症介质降低的幅度,差异有统计学意义(*P*<0.05)。详见表2。

表2 两种方法治疗前后MODS患者TNF-α、IL-6、IL-10的变化(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)
Tab.2 TNF-α, IL-6 and IL-10 levels in patients with MODS before and after treatment (pg/mL, Mean±SD)

Group	Inflammation mediator	Before treatment	Treated for 12 h	Treated for 24 h	Treated for 48 h	Treated for 72 h
Treatment	TNF-α	507.11±4.50	356.42±14.73	285.18±12.04	259.79±13.76	140.05±36.95 ^{ab}
	IL-6	99.31±6.27	131.29±9.28	97.16±3.94	82.10±3.03	65.11±3.30 ^{ab}
	IL-10	109.34±3.64	135.62±10.47	79.17±4.89	54.09±3.48	40.04±3.56 ^{ab}
Control	TNF-α	491.39±29.24	702.33±49.57	653.16±38.11	537.12±24.63	398.17±18.99 ^a
	IL-6	103.21±4.37	156.21±8.46	130.14±5.77	119.99±4.59	99.01±6.27 ^a
	IL-10	103.75±4.37	172.48±19.51	151.13±15.36	129.95±4.26	90.60±5.46 ^a

TNF: Tumor necrosis factor; IL: Interleukin; MODS: Multiple organ dysfunction syndrome; ^a: Compared with those befor treatment, *P*<0.05;
^b: Compared with those in control group, *P*<0.05.

2.3 两组治疗前后BUN、Cr浓度的变化情况

治疗组应用CVVHDF和M-100型血液滤过器治疗后,BUN由治疗前的 (31.12 ± 2.47) mmol/L下降到治疗后的 (11.89 ± 2.54) mmol/L、Cr由治疗前的 (509.20 ± 17.58) mmol/L下降到治疗后的 (191.33 ± 31.89) mmol/L;对照组应用常规方法治疗后BUN由治疗前的 (31.66 ± 2.26) mmol/L下降到治疗后的

(18.41 ± 2.54) mmol/L、Cr由治疗前的 (509.53 ± 16.60) mmol/L下降到治疗后的 (334.73 ± 18.38) mmol/L。治疗后浓度较治疗前浓度明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组应用CVVHDF治疗BUN、Cr浓度降低的幅度明显大于对照组应用常规方法治疗BUN、Cr浓度降低的幅度,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表3。

表3 两种方法治疗前后MODS患者BUN、Cr的变化(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)

Tab.3 BUN and Cr concentrations before and after treatment in patients with MODS (mmol/L, *Mean* \pm *SD*)

Group		Treatment time			
		0 h	24 h	48 h	72 h
Treatment	BUN	31.12 \pm 2.47	23.61 \pm 2.48	19.23 \pm 2.54	11.89 \pm 2.54 ^{ab}
	Cr	509.20 \pm 17.58	418.00 \pm 18.12	348.47 \pm 18.97	191.33 \pm 31.89 ^{ab}
Control	BUN	31.66 \pm 2.26	31.77 \pm 1.39	26.62 \pm 1.15	18.41 \pm 2.54 ^a
	Cr	509.53 \pm 16.60	513.07 \pm 15.66	465.87 \pm 13.28	334.73 \pm 18.38 ^a

^a: Compared with those before treatment, $P<0.05$; ^b: Compared with those in control group, $P<0.05$.

2.4 两组治疗前后APACHE II评分的变化情况

治疗组应用CVVHDF和M-100型血液滤过器治疗后,APACHE II评分由治疗前的 31.00 ± 2.58 下降到治疗后的 8.00 ± 2.58 ,对照组应用常规方法治疗后,APACHE II评分由治疗前的 31.33 ± 2.58 下降到治疗后的 17.20 ± 2.60 。治疗后较治疗前APACHE II评分明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组应用CVVHDF治疗APACHE II评分降低的幅度明显大于对照组应用常规方法治疗APACHE II评分降低的幅度,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表4。

表4 两种方法治疗前后MODS患者APACHE II评分的变化($\bar{x}\pm s$)

Tab.4 APACHE II score before and after the treatment in patients with MODS (*Mean* \pm *SD*)

Group	Treatment time			
	0 h	24 h	48 h	72 h
Treatment	31.00 \pm 2.58	21.13 \pm 2.53	14.13 \pm 2.55	8.00 \pm 2.58 ^{ab}
Control	31.33 \pm 2.58	29.00 \pm 2.17	25.73 \pm 2.32	17.20 \pm 2.60 ^a

^a: Compared with those before treatment, $P<0.05$; ^b: Compared with those in control group, $P<0.05$.

2.5 两组治疗前后平均动脉压、心率、氧饱和度的变化情况

治疗组应用CVVHDF和M-100型血液滤过器治

疗后,平均动脉压由治疗前的 (65.20 ± 3.19) mmHg升高到治疗后的 (119.07 ± 3.92) mmHg,心率由治疗前 (109.67 ± 3.33) 次/min降至治疗后 (69.69 ± 5.42) 次/min,血氧饱和度由治疗前 $81.33\%\pm 4.08\%$ 升至治疗后 $95.33\%\pm 2.16\%$,对照组应用常规方法治疗后,平均动脉压由治疗前的 (66.40 ± 4.19) mmHg升高到治疗后的 (99.67 ± 5.16) mmHg,心率由治疗前 (106.81 ± 4.43) 次/min降至治疗后 (89.63 ± 3.83) 次/min,血氧饱和度由治疗前 $81.33\%\pm 4.01\%$ 升至治疗后 $88.33\%\pm 2.16\%$ 。治疗后较治疗前相比生命体征明显改善,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组应用CVVHDF治疗生命体征改善的幅度明显大于对照组应用常规方法治疗生命体征改善的幅度,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

3 讨论

MODS患者在临床上的特点是有明确的致病因素如创伤、感染等,机体出现血流动力学异常,外周组织存在明显的缺氧情况,机体高代谢,严重负氮平衡,机体的能量利用出现障碍。MODS病因多、病情复杂,患者死亡率极高,是重症病人主要的死亡原因之一。目前国内学者研究的MODS发病机理还未明确,较合理的是炎症失控假说。炎症失控假说指当机体受到严重创伤和感染等刺激时,会产生非常强烈的炎症反应,通过瀑布放大式效应,释放大量的

表5 两种方法治疗前后MODS患者生命体征的变化($\bar{x} \pm s$)Tab.5 Vital signs before and after treatment in patients with MODS ($Mean \pm SD$)

Group	Vital signs	Treatment time			
		0 h	24 h	48 h	72 h
Treatment	Mean arterial pressure/mmHg	65.20 \pm 3.19	97.07 \pm 3.94	113.27 \pm 3.06	119.07 \pm 3.92 ^{ab}
	Heart rate/beat \cdot min ⁻¹	109.67 \pm 3.33	98.33 \pm 3.42	76.13 \pm 3.72	69.69 \pm 5.42 ^{ab}
	Oxygen saturation/%	81.33 \pm 4.08	93.80 \pm 2.81	96.00 \pm 1.41	95.33 \pm 2.16 ^{ab}
Control	Mean arterial pressure/mmHg	66.40 \pm 4.19	91.33 \pm 4.78	82.87 \pm 2.95	99.67 \pm 5.16 ^a
	Heart rate/beat \cdot min ⁻¹	106.81 \pm 4.43	96.94 \pm 3.70	86.50 \pm 2.68	89.63 \pm 3.83 ^a
	Oxygen saturation/%	81.33 \pm 4.01	83.80 \pm 2.81	86.00 \pm 1.41	88.33 \pm 2.16 ^a

^a: Compared with those before treatment, $P < 0.05$; ^b: Compared with those in control group, $P < 0.05$.

炎症介质,损伤自身的细胞,发生MODS。炎症反应存在正、负两种反馈系统(即促炎反应和抗炎反应),两种反馈系统互相对抗,炎症反应最终走向取决于二者的较量。炎症反应早期,促炎反应占优势,炎症反应明显,机体释放大量的致炎因子,如IL-1、2、6、8, TNF,干扰素等,表现为SIRS或称为免疫亢进,炎症反应过于强烈,损伤自身细胞,进一步将发展成MODS^[3-4];炎症反应后期,炎症细胞已经过度活化,促炎症介质通过瀑布式放大反应泛滥,同时释放大量的内源性抗炎介质,如IL-4、10、13等,抗炎介质的释放使机体免疫功能受到抑制,表现为代偿性抗炎反应综合征(Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome, CARS)或称为免疫麻痹,全身组织受到损伤。当机体既存在SIRS又存在CARS时,二者相互作用以及加强,机体出现严重的炎症反应及免疫功能的障碍,表现为混合性拮抗反应综合征(Mixed Antagonist Response Syndrome, MARS),机体的免疫功能受到抑制,全身性的感染进一步加重。无论SIRS、CARS还是MARS都会使机体内环境发生紊乱,若不及时纠正,最终将走向死亡^[5-6]。依据炎症失控假说,治疗MODS前提是调控患者体内炎症介质失控性的释放,阻断机体对自身的损伤,并改善机体的免疫抑制,恢复机体免疫系统的稳定,进而阻断或延缓病情发展、恶化。针对MODS的发病机理,笔者采用M-100型血液滤过器通过CVVHDF治疗MODS,该方法通过滤过、弥散和吸附等原理及M-100型滤过器材质的特殊吸附作用能非特异性清除血清炎症介质作用。

本研究治疗组应用CVVHDF和M-100型血液滤过器治疗后,TNF- α 、IL-6、IL-10较治疗前浓度明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗组炎症介质降

低的幅度大于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。该试验结果可用于阐明炎症失控假说的合理性。该结果说明CVVHDF联合M-100型血液滤过器可清除血清炎症因子TNF- α 、IL-6、IL-10等。清除血清炎症因子可能可以控制过于强烈的炎症反应,控制机体失控性释放炎症介质,改善机体的免疫抑制,恢复MODS患者免疫系统的稳定,即恢复SIRS与代偿性抗炎反应综合征(CARS)水平的平衡。

本研究选取分别来自正负反馈两种系统机制的炎症介质TNF- α 、IL-6、IL-10为研究因素^[7],其理论依据是MODS的发病机理,且此3种炎症介质因其自身特点和重要作用,具有代表性。TNF、IL-6在炎症反应的调控起非常重要的作用,因为它们是SIRS发生中细胞因子级联反应的启动及致死效应的效应细胞因子。大家一致认为炎症作用最强的细胞因子是TNF- α ^[8],且病情越严重,TNF- α 值越高^[9]。所以TNF- α 数值的变化对疾病的辅助诊断、分期及预后判断有很大帮助^[10-12]。CRRT可以很好地清除TNF- α 、IL-6等炎症物质^[12],可以减轻SIRS,对阻止MODS的进展起着十分重要的作用^[13-15]。MODS发病中重要的促炎介质TNF- α ,其可刺激单核细胞释放IL-1、IL-6、IL-8等炎症介质,进一步导致炎症的连锁反应。TNF- α 可诱导肌肉的分解,促使消耗肝内蛋白质、氨基酸,进而机体进展为恶病质;TNF- α 还可激活凝血及补体系统。血中TNF- α 浓度可用来判断疾病严重程度,是因为TNF- α 普遍在SIRS早期升高,出现MODS时升高更明显。IL-6是由所有经过TNF- α 和IL-1诱导的细胞和组织产生的。IL-6既可以增加中性粒细胞的生成,还可减轻受损中性粒细胞被吞噬,促进炎症介质的产生;IL-6会减弱TNF- α 的作用,起抗炎作用,故大量IL-6的释放对患者是不利状况。IL-1和TNF-

α 均会诱导IL-10的表达^[16]。反之,IL-10能抑制TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8的表达,有缩短炎症的发展时间或减轻炎症严重水平的作用。IL-10是重要的抗炎介质。

本研究中治疗组应用CVVHDF治疗后,TNF- α 、IL-6、IL-10,12 h内逐渐上升,24~72 h逐渐下降,治疗组炎症介质降低的幅度大于对照组。魏芳等^[17]临床研究中,进行时间点选取(0、3、6、12、24 h),CVVHDF治疗后TNF- α 、IL-6、IL-10在12 h时浓度达峰值;0 h与24 h相比差异无统计学意义。陈继红等^[18]建立二次打击犬MODS模型,进行时间点选取(3、6、9及12 h),CVVHDF治疗的过程中,血清中IL-6、IL-10浓度水平明显下降,而血清TNF- α 水平无显著变化。CVVHDF对分子量大的物质TNF- α 、IL-6、IL-10的清除效能不相同。炎症介质多具水溶性,以大分子物质为主,这些大分子物质可被CVVHDF清除掉。

本研究中治疗组应用CVVHDF治疗后平均动脉压、心率及血氧饱和度这些生命体征明显改善,改善的幅度大于对照组。BUN、Cr、APACHE II评分降低的幅度大于对照组。黄国权等^[19]临床研究发现,观察组BUN、Cr、呼吸、中心静脉压、氧合指数、住院时间、及APACHE-111评分治疗前后比较及2组治疗后相比差异均有统计学意义($P<0.05$),观察组病死率40.6%,对照组病死率64.1%,观察组病死率明显低于对照组($P<0.05$)。魏芳等^[17]在临床研究发现,30例MODS患者经CRRT治疗后,14 d存活率63.3%,28 d存活率56.7%,治疗3 h时后,电解质、酸中毒症状开始改善,在6-12 h趋于正常,对肾、心及肺功能的改善有意义。陈继红等^[18]MODS犬模型经CVVHDF治疗后,血清中BUN、Scr浓度水平明显下降,对BUN、Cr的清除率较高。可是持续性血液净化治疗是否能降低MODS患者的死亡率,世界上几个大的实验中心得到的结果却有很大差距,结论还没有达成共识。CRRT虽然可以清除炎症介质,但它却不具备选择性,而是非选择性地清除炎症介质,包括对机体有害的致炎介质和对机体有保护作用的抗炎介质。关于脓毒症和脓毒症休克的治疗指南的最新标准是有Dellinger等^[20]多位国际知名专家在2008年制定的,他们推荐持续静脉血液滤过可以在脓毒症患者中应用。CRRT治疗急性肾衰竭已经在欧洲成功地应用了很多年^[21]。肖观清等^[22]发现连续性肾脏替代疗法治疗的患者均具有良好的耐受性,没有低血压发生,呼吸功能衰竭的情况也没有出现,患者组织水肿治疗后也有明显的减轻,心力衰竭的症状也得到了纠正,心率变得越来越正常,该研究表明,MODS

患者内环境的稳定在持续性肾脏替代治疗下是可以维持的,在给MODS患者实施持续性肾脏替代时营养支持也是可以同步的。也有研究显示,越早进行CBP治疗,多器官功能衰竭综合症患者的死亡率越低;MODS患者病情一旦恶化到AKI,能生存下来的希望就很渺茫了^[23-25]。即使MODS患者出现了AKI,早期进行CBP治疗也可以抑制脏器功能的损伤,最大程度地提高患者的生存率,但是CBP的治疗时机究竟应该怎么选择,目前还没有一个统一的认识^[26-28]。

本研究结果提示CVVHDF和M-100血液滤过器可能对炎症介质有清除作用;CVVHDF可能有改善患者临床症状的功能,使血流动力学趋于稳定,改善组织氧代谢,清除机体内氮质代谢废物,并可能改善患者预后,提高MODS患者的生存率,缩短住院时间。

【参考文献】

- [1] SIMKOVA V, BAUMGART K, RADEMACHER P, et al. Year in review 2006: critical care multiple organ failure, sepsis, and shock[J]. Crit Care, 2007, 11(8): 221-228.
- [2] FULLERTON J N, SINGER M. Organ failure in the ICU: cellular alterations[J]. Semin Respir Crit Care Med, 2011, 32(5): 581-586.
- [3] MAYER J, RAU B, GANSAUGE F, et al. Inflammatory mediators in human acute pancreatitis: clinical and patho-physiological implications[J]. Gut, 2000, 47(4): 546.
- [4] GOGOS C A, DROSOU E, BASSARIS H P, et al. Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options[J]. J Infect Dis, 2000, 181(1): 176-180.
- [5] KAKAFIKA A, PAPADOPOULOS V K, MIMIDIS K, et al. Coagulation, platelets, and acute pancreatitis[J]. Pancreas, 2007, 34(1): 15-20.
- [6] GHANI R A, ZAINUDIN S, CTKONG N, et al. Serum IL-6 and IL-1 with sequential organ failure assessment scores in patients receiving high- volume haemofiltration and continuous venovenous haemofiltration[J]. Nephrology, 2006, 11(1): 386-393.
- [7] OBERHOLZER A, OBERHOLZER C, MOLDAWER L L. Sepsis syndromes: understanding the role of innate and acquired immunity[J]. Shock, 2001, 16(2): 83-96.
- [8] WANG B, CHEN G, ZHANG J, et al. Increased neutrophil gelatinase-associated lipocalin is associated with mortality and multiple organ dysfunction syndrome in severe sepsis and septic shock[J]. Shock, 2015, 44(3): 234.
- [9] 张伯松, 翟桂花, 王满宜, 等. 开放性骨折患者外周血及伤口引流液中肿瘤坏死因子 α 的变化[J]. 中华创伤杂志, 2000, 5(6): 267.
ZHANG B S, ZHAI G H, WANG M Y, et al. Clinical significance of changes in tumor necrosis factor- α in serum and wound drainage fluids of open fractured patients[J]. Chinese Journal of Trauma, 2000, 5(6): 267.
- [10] 杨晓菊, 徐琳, 赵金霞. 卵巢癌患者血清INF- α 、IL-6、IL-8水平变化及其临床意义[J]. 山东医药, 2005, 45(14): 53-54.
YANG X J, XU L, ZHAO J X. Changes of serum INF- α , IL-6 and IL-8 levels in patients with ovarian cancer and its clinical significance[J].

- Shandong Medical Journal, 2005, 45(14): 53-54.
- [11] WILSON M R, CHAUDHURY S, TAKATA M, et al. Pulmonary inflammation induced by high-stretch ventilation is mediated by tumor necrosis factor signaling in mice[J]. Am J Physiol Lung C, 2005, 288(4): 1599-1607.
- [12] 卞建民, 王书奎, 江滨, 等. 多种细胞因子监测对严重感染患者的意义[J]. 中国危重病急救医学, 2002, 14(6): 353-355.
- BIAN J M, WANG S K, JIANG B, et al. Clinical significance of changes in cytokine levels in patients with severe abdominal infection [J]. Chinese Critical Care Medicine, 2002, 14(6): 353-355.
- [13] TELIEGINO C A, QUINN J V, SLOTMAN G J. Pilot study of oytokinesin emergency department patients with systemic inflammatory response syndrome[J]. Acad Emerg Med, 1997, 4(7): 684-688.
- [14] REINLMW K, MENGES T, GARDIUND B, et al. Randomized, placebo-controlled trial of the anti-tumor necrosis factor antibody fragment afelimomab in hyperinflammatory response during severe sepsis: the RAMSES study[J]. Crit Care Med, 2001, 29(4): 765-769.
- [15] 李宓, 杨斌, 杜艺, 等. 连续性血液净化治疗多器官功能障碍对机体免疫功能的影响[J]. 中国血液净化, 2005, 4(5): 239-242.
- LI M, YANG B, DU Y, et al. Effects of continuous blood purification on immune system in patients with MODS[J]. Chinese Journal of Blood Purification, 2005, 4(5): 239-242.
- [16] KNOX D B, LANSPA M J, KUTTLER K G, et al. Phenotypic clusters within sepsis-associated multiple organ dysfunction syndrome[J]. Intensive Care Med, 2015, 41(5): 814-822.
- [17] 魏芳, 姜埃利, 王立华, 等. 连续性肾替代治疗对多脏器功能不全综合征患者炎性介质清除及内皮细胞功能的影响[J]. 中华肾病杂志, 2009, 25(1): 9-13.
- WEI F, JIANG A L, WANG L H, et al. Effects of continuous renal replacement therapy on the removal of inflammatory mediators and the function of endothelial cells in patients with multiple organ dysfunction syndrome[J]. Chinese Journal of Nephrology, 2009, 25(1): 9-13.
- [18] 陈继红, 于澈, 刘健, 等. 连续性静脉-静脉血液透析滤过对多器官功能障碍综合征犬不同溶质的清除作用[J]. 中华肾脏病杂志, 2011, 27(2): 124-127.
- CHEN J H, YU C, LIU J, et al. Effect of continuous venovenous haemodiafiltration on the clearances of various solutes in multiple organ dysfunction syndrome dogs[J]. Chinese Journal of Nephrology, 2011, 27(2): 124-127.
- [19] 黄国权, 陈瑞睢, 李展鹏, 等. 连续性静-静脉血液透析滤过在多器官功能障碍综合征治疗中的应用[J]. 中国医药, 2013, 8(1): 112-114.
- HUANG G Q, CHEN R J, LI Z P, et al. Study on the effect of continuous veno- venous haemodiafiltration therapy on multiple organ dysfunction syndrome[J]. China Medicine, 2013, 8(1): 112-114.
- [20] BELLOMO R, HONORE P, MATSON J, et al. Extracorporeal blood treatment (EBT) methods in SIRS/sepsis[J]. Artif Organs, 2005, 28(5): 450-459.
- [21] BINGOLD T M, SCHELLER B, ZWISSLER B, et al. Renal replacement therapy in the intensive care unit[J]. Anaesthesist, 2007, 56(11): 1105-1114.
- [22] 肖观清, 孔耀中, 邵咏红. 多种CRRT模式联合成功救治多器官功能障碍患者2例[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2009, 10(12): 1081-1082.
- XIAO G Q, KONG Y Z, SHAO Y H. Successful treatment of multiple organ dysfunction syndrome with multiple CRRT patterns: a report of 2 cases[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology, 2009, 10(12): 1081-1082.
- [23] 周海银, 祝益民, 肖政辉, 等. 连续性血液净化对MODS患者IL-6、IL-10及肿瘤坏死因子的影响[J]. 医学信息, 2011, 24(4): 1923-1926.
- ZHOU H Y, ZHU Y M, XIAO Z H, et al. The effect of contionus blood pueification (CBP) on the plasma TNF- α , IL-6 and IL-10 in the patients with multiple organ dysfunction syndrome (MODS) [J]. Medical Information, 2011, 24(4): 1923-1926.
- [24] 谢红浪, 季大玺, 龚德华, 等. 连续性血液净化治疗危重症患者的疗效分析[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2007, 16(4): 301-305.
- XIE H L, JI D X, GONG D H, et al. Continuous blood purification in the treatment of 1 692 critical patients: a retrospective study [J]. Chinese Journal of Nephrology, Dialysis & Transplantation, 2007, 16(4): 301-305.
- [25] 姚利群, 金兆辰, 吉木森, 等. 同时机连续性肾脏替代治疗对多脏器功能障碍综合征患者的影响[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(24): 1663-1667.
- YAO L Q, JIN Z C, JI M S, et al. Effect of continuous renal replacement therapy started at different time on patients with multiple organ dysfunction syndrome [J]. National Medical Journal of China, 2011, 91(24): 1663-1667.
- [26] SHEN H H, LAM K K, CHENG P Y, et al. Alpha-lipoic acid prevents endotoxic shock and multiple organ dysfunction syndrome induced by endotoxemia in rats.[J]. Shock, 2015, 43(4): 405-411.
- [27] WEI Y, YANG J, WANG J, et al. Successful treatment with fecal microbiota transplantation in patients with multiple organ dysfunction syndrome and diarrhea following severe sepsis[J]. Crit Care, 2016, 20(1): 332.
- [28] BUCHMAN T G. A glimpse of precision medicine for multiple-organ dysfunction syndrome[J]. Crit Care Med, 2016, 44(11): 2121-2122.

(编辑:谭斯允)